

UNIVERSITÉ DE PARIS

ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE

Année 1899-1900.

N° 18.

**LES DÉRIVÉS SULFONÉS**  
**DU PARA-AMIDO-MÉTA-OXYBENZOATE DE MÉTHYLE**

**THÈSE**

*Pour l'obtention du diplôme de Docteur de l'Université de Paris*  
(PHARMACIE)

*Présentée et soutenue le 18 Juillet 1900*

PAR

**PAUL JACOB**

Pharmacien de 1<sup>re</sup> classe

Ancien préparateur de Chimie médicale à la Faculté de médecine de Lyon.

JURY { MM. JUNGFLEISCH, Président.  
GAUTIER, Professeur.  
MOUREU, Agrégé.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE  
52, rue Madame.

1900



UNIVERSITÉ DE PARIS

ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE

Année 1899-1900.

N° 18.

# LES DÉRIVÉS SULFONÉS

DU PARA-AMIDO-MÉTA-OXYBENZOATE DE MÉTHYLE

## THÈSE

*Pour l'obtention du diplôme de Docteur de l'Université de Paris*

(PHARMACIE)

*Présentée et soutenue le 18 Juillet 1900*

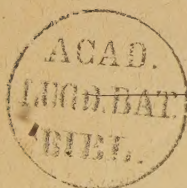
PAR

**PAUL JACOB**

Pharmacien de 1<sup>re</sup> classe

Ancien préparateur de Chimie médicale à la Faculté de médecine de Lyon.

JURY { MM. JUNGFLEISCH, Président.  
GAUTIER, Professeur.  
MOUREU, Agrégé.



PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

52, rue Madame.

1900

# PERSONNEL DE L'ÉCOLE DE PHARMACIE DE PARIS

## ADMINISTRATION

MM. GUIGNARD, Directeur, Membre de l'Institut, ✱, ✱ I.  
 MOISSAN, Assesseur, Membre de l'Institut, O ✱, ✱ I.  
 E. MADOUÉ, Secrétaire, ✱ I.

## PROFESSEURS

|                                                 |                            |
|-------------------------------------------------|----------------------------|
| MM. JUNGFLEISCH, ✱, ✱ I.....                    | Chimie organique           |
| LE ROUX, O ✱, ✱ I.....                          | Physique.                  |
| BOUCHARDAT, ✱, ✱ I.....                         | Hydrologie et minéralogie. |
| PRUNIER, ✱ I.....                               | Pharmacie chimique.        |
| MOISSAN, Membre de l'Institut,<br>✱ ✱, ✱ I..... | Chimie minérale.           |
| GUIGNARD, Membre de l'Institut,<br>✱, ✱ I.....  | Botanique générale.        |
| VILLIERS-MORIAME, ✱ I.....                      | Chimie analytique.         |
| BOURQUELOT, ✱ I.....                            | Pharmacie galénique.       |
| GAUTIER, ✱ A.....                               | Toxicologie.               |
| PERROT, Agrégé, chargé du cours                 | Cryptogamie.               |
| N.....                                          | Matière médicale.          |
| N.....                                          | Zoologie.                  |

*Directeurs et professeur honoraire* : M. CHATIN, Membre de l'Institut, O ✱, ✱ I.

*Professeurs honoraire* : MM. BERTHELOT, Membre de l'Institut, G. C. ✱, ✱ I.  
 MARCHAND, ✱ I.; RICHE, O ✱, ✱ I.

## AGRÉGÉS EN EXERCICE

|                     |              |
|---------------------|--------------|
| MM. BERTHELOT, ✱ A. | MM. MOUREU.  |
| OUVRARD, ✱ I.       | COUTIÈRE.    |
| RADAIS, ✱ A.        | GRIMBERT.    |
| LEBEAU, ✱, I.       | PERROT ✱, A. |

## CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

|                       |                    |
|-----------------------|--------------------|
| MM. GUERBET.....      | Chimie générale.   |
| LEXTREIT, ✱ I.....    | Chimie analytique. |
| GUEIN, ✱ A.....       | Micrographie.      |
| QUESNEVILLE, ✱ I..... | Physique.          |
| LUTZ.....             | Microbiologie.     |

*Chef du Laboratoire des examens pratiques* ; M. CHASTAING, ✱, I.

*Bibliothécaire* : M. DORVEAUX, ✱ I.

## PRÉFACE

Au début de ce travail, nous tenons à remercier nos maîtres.

M. le professeur Hugounenq, dont nous avons eu l'honneur d'être le préparateur pendant deux ans, a été pour nous non seulement le maître vénéré, mais encore le conseiller sûr et plein d'intérêt. Pendant le cours de nos travaux, c'est grâce à sa direction que nous sommes arrivé au but.

Nous avons eu souvent recours aux conseils de MM. les professeurs Crolas et Cazeneuve et de MM. les professeurs agrégés Barral et Doyon. Nous les avons toujours trouvés pleins de bonté pour nous et nous ne saurions trop les en remercier.

Notre père, fils de pharmacien lui-même et notre premier maître dans l'art pharmaceutique, s'attacha surtout à développer en nous le sentiment de l'honneur professionnel. Par la direction qu'il donna dès le début à nos études, c'est lui qui nous a permis d'arriver au but. Nous tenons à l'en remercier encore et à l'assurer de notre filiale et reconnaissante affection.

Notre beau-frère, le professeur agrégé Duchamp, dont les conseils nous ont rendu de si grands services pendant nos études, doit recevoir ici un nouveau témoignage de notre profonde affection.

Que nos excellents amis Thévenot et Descos reçoivent ici l'assurance de toute notre sympathie.

Nous avons l'honneur de présenter cette thèse devant l'Ecole supérieure de Pharmacie de Paris.

Nous ne saurions oublier ici le regretté professeur Plan-

chon, ancien directeur de l'Ecole qui, au début de nos études pour le doctorat, nous avait reçu avec cette affabilité et cette bonté par lesquelles il savait s'attacher tous ceux qui s'adressaient à lui.

M. le professeur Jungfleisch nous fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Pendant ces derniers mois, nous avons eu souvent recours à ses conseils. Nous l'avons toujours trouvé plein de bonté pour nous. Nous ne saurions assez l'en remercier et nous tenons à l'assurer de notre respectueuse reconnaissance.

M. le professeur Gautier et M. le professeur agrégé Moureu ont bien voulu assister à la soutenance de notre thèse. Qu'ils reçoivent aussi tous nos remerciements dans lesquels nous ne saurions manquer de comprendre MM. les professeurs de l'Ecole qui ont toujours eu tant d'obligeance pour nous toutes les fois que nous avons eu recours à eux.

PAUL JACOB.

---

## AVANT-PROPOS

Le para-amido-méta-oxybenzoate de méthyle qui, sous le nom d'orthoforme, a pris place dans la thérapeutique, grâce à ses propriétés analgésiques bien marquées, a causé dans ces derniers temps toute une série d'accidents qui ont conduit quelques praticiens à l'abandonner complètement. L'orthoforme répondant à un besoin de la médecine, nous avons pensé pouvoir obtenir un corps qui, tout en possédant les mêmes propriétés, n'aurait ni la même altérabilité ni la même toxicité. Pour cela, nous nous sommes adressé aux dérivés sulfonés. Une expérience déjà ancienne a démontré que ces dérivés sont généralement bien moins toxiques que les corps qui leur ont donné naissance. Ils présentent de plus l'avantage d'une bien moins grande altérabilité.

Mais, avant d'aborder l'étude de ces dérivés qui sera l'objet de ce travail, nous avons tenu à rappeler brièvement les principales publications parues sur l'orthoforme, tant au point de vue thérapeutique qu'au point de vue chimique. Il sera facile par là de se rendre compte des avantages aussi bien que des inconvénients de ce corps.

Après avoir rappelé brièvement les principales propriétés des dérivés sulfonés en général, nous étudierons l'acide sulfonique du para-amido-méta-oxybenzoate de méthyle et ses principaux sels avec leur préparation et leurs propriétés.

Nous arrêtant enfin spécialement au sel de soude, nous relaterons quelques expériences physiologiques sur les animaux pour démontrer l'innocuité du produit et faire voir qu'il conserve néanmoins les mêmes propriétés que le para-amido-méta-oxybenzoate de méthyle.

---



# LES DÉRIVÉS SULFONÉS

DU

PARA-AMIDO-MÉTA-OXYBENZOATE DE MÉTHYLE

---

I

## PROPRIÉTÉS THÉRAPEUTIQUES ET DANGERS DU PARA-AMIDO-MÉTA-OXYBENZOATE DE MÉTHYLE

(*Orthoforme.*)

Le para-amido-méta-oxybenzoate de méthyle fut étudié pour la première fois par Einhorn et Heintz (1) en août 1897 sous le nom d'orthoforme. Après avoir prouvé que ce produit n'était pas irritant, les deux auteurs démontrèrent ses propriétés anesthésiques en l'appliquant sur la conjonctive du lapin. Ils firent ensuite de nombreuses expérimentations sur l'homme. Dans un cas de greffe, notamment, ils calmèrent totalement la douleur et eurent une cicatrisation très rapide par l'application de poudre de para-amido-méta-oxybenzoate de méthyle.

---

(1) EINHORN et HEINTZ, *München. medizin. Wochenschrift*, 24 août 1897.

Ils employèrent aussi ce corps dans des cas de brûlure grave, dans des ulcères douloureux. Chez un malade, ils allaient même jusqu'à appliquer 50 grammes de cette poudre sur la surface ulcérée. Cette pratique n'eût pas été possible, disaient les auteurs, « si l'orthoforme n'était pas entièrement dénué de toxicité. »

Dès lors, le para-amido-méta-oxybenzoate de méthyle était entré dans la thérapeutique et sous le nom d'orthoforme, nous voyons l'emploi de ce produit préconisé dans bien des circonstances différentes.

En 1897, **Neumayer** (1) vante l'action de l'orthoforme dans la phtisie laryngée, pour les douleurs dues à l'ulcère de l'estomac et même pour le soulagement des affections douloureuses de l'urèthre.

**Lichtwitz** et **Sabrazès** (2) vantent les propriétés, sinon antiseptiques, du moins aseptiques, du para-amido-méta-oxybenzoate de méthyle.

**Klaussner** (3) vante la rapidité avec laquelle survient l'analgésie et surtout la durée de cette analgésie.

En 1898, l'innocuité du para-amido-méta-oxybenzoate de méthyle est toujours admise.

**Ginestous** (4) l'emploie pour atténuer les effets douloureux des applications d'acide arsénieux dans le cancer épithélial.

A l'Académie de médecine, **Pozzi** présente, au nom

---

(1) NEUMAYER. *Munch. med. Wochen.*, 2 novembre 1897.

(2) LICHTWITZ et SABRAZÈS. *Bulletin médical*, 21 novembre 1897.

(3) KLAUSSNER. *Munch. med. Wochen.*, 16 novembre 1897 et 18 octobre 1898.

(4) GINESTOUS. *Semaine médicale*, 13 avril 1898.

de **Blondel** (1), un mémoire vantant les bons résultats obtenus grâce à l'orthoforme en gynécologie et en particulier l'anesthésie locale de l'utérus obtenue dans le traitement de l'endométrite et même pour la pratique du curettage.

**Teyssère** (2) recommande l'emploi de l'orthoforme dans le traitement des crevasses du sein.

**Garel et Bernoud** (3) signalent les bons résultats qu'ils ont obtenus avec l'orthoforme dans les cas de dysphagie rebelle causée soit par des laryngites tuberculeuses, soit par des cancers de l'épiglotte.

**Ducray** (4) préconise de nouveau ce produit dans les dysphagies tuberculeuses et cancéreuses.

**Hecker** (5) recommande l'orthoforme dans les maladies de l'estomac et dit qu'il peut être employé à des doses de 10 à 20 grammes en émulsion dans 200 gr. d'eau.

**Jessen** (6) conseille encore l'usage de l'orthoforme dans les douleurs dentaires et surtout comme calmant et comme cicatrisant après l'ablation des dents.

Entre temps **Mosse** (7) avait démontré la rapidité de l'absorption de l'orthoforme par l'organisme et en avait retrouvé dans l'urine dix à quinze minutes après l'ingestion.

---

(1) **POZZI**. Séance de l'Académie de médecine, 10 mai 1898.

(2) **TEYSSÈRE**. Thèse de Paris, 11 novembre 1898.

(3) **GAREL et BERNOUD**. *Lyon médical*, 17 avril 1898.

(4) **DUCRAY**. Thèse de Lyon, 20 décembre 1898.

(5) **HECKER**. *Inaugural Dissertation*, Berlin 1898.

(6) **JESSEN**. *Deutsche Zahnärztliche Wochenschrift*, 1898, n° 40.

(7) **MOSSE**. *Deutsche medicinische Wochenschrift*, 30 juin 1898.

Toutefois **Soulier et Guinard** (1), faisant une étude physiologique et toxicologique du para amido-métoxybenzoate de méthyle nient l'innocuité de ce produit.

D'après leurs expériences, 1 gramme d'orthoforme ingéré par kilogramme d'animal est sûrement toxique pour le chien.

Injecté dans le péritoine à la dose de 0 gr. 25 par kilogramme d'animal, l'orthoforme produit des accidents sérieux. A la dose de 0 gr. 50 dans les mêmes conditions, il est sûrement toxique.

MM. Soulier et Guinard affirment donc la toxicité de l'orthoforme et cherchent à expliquer la rareté des accidents qu'il cause par la lenteur de son absorption et la facilité avec laquelle il s'élimine.

Ce n'est qu'à partir de 1899 que sont signalés les inconvénients de l'orthoforme ; encore les avis sont-ils très partagés.

**Freudenthal** (2) vante l'action avantageuse de l'orthoforme chez les phtisiques.

**Danlos** (3) a obtenu de bons résultats par l'addition d'orthoforme aux injections de calomel. Grâce à cette addition, la douleur est bien diminuée.

**Assam** (4) est le premier qui signale des accidents. Il prétend que chez neuf malades différents, l'orthoforme lui a donné de la gangrène.

---

(1) SOULIER et GUINARD. Compte rendu des séances de la Société de Biologie, 23 et 30 juillet 1898.

(2) FREUDENTHAL. *Monatschrift für Ohrenheilkunde*, 1899, n° 3.

(3) DANLOS. *Bulletin Médical*, 12 janvier 1899.

(4) ASSAM. *Munch. mediz. Wochenschrift*, 21 février 1899.

Dans les différents cas qu'il cite, une huitaine de jours après l'application de l'orthoforme, apparaissent de la rougeur et de la tuméfaction autour de la plaie. Au siège de la blessure, on remarque un aspect grisâtre et, tout autour, deux ou trois vésicules remplies de sérosité rougeâtre. Deux ou trois jours après la suspension de l'orthoforme, la lésion cutanée se limite, la tâche grisâtre devient un point desséché, gangrené, noirâtre. Après une quinzaine de jours environ, la peau tombe sur les parties atteintes et sur la petite plaque de gangrène. A la place de celle-ci, il y a une plaie qui bourgeonne bien.

L'auteur prétend que, dans tous ces cas, les accidents ont été amenés par l'application de l'orthoforme sur des tissus mal nourris.

**Midowski** (1) signale, lui aussi, un cas de gangrène dû à l'application d'orthoforme sur des ulcères variqueux de la jambe.

D'autre part **Boisseau** (2), ayant eu l'occasion de voir un certain nombre de malades traités par l'orthoforme, dit n'avoir jamais eu que de bons résultats, et dit même qu'à la dose de 1 gr. 50 chaque fois, on peut l'employer pendant longtemps sans avoir d'accidents.

Presque au même moment, **Albertin et Maillant** (3) signalent un certain nombre de cas d'intoxication par l'orthoforme.

---

(1) MIDOWSKI. *Münch. mediz. Wochen.*, 21 mars 1899.

(2) BOISSEAU. Thèse de Bordeaux, 1898.

(3) ALBERTIN ET MAILLANT. *Province médicale*, 25 mars et 1<sup>er</sup> avril 1899.

Une première fois une femme opérée d'un fibrome utérin, pansée avec de l'orthoforme, présenta sur tout le corps de larges plaques d'un rouge vineux, douces, onctueuses au toucher qui disparurent dès que l'on supprima l'orthoforme.

Maillant signale toute une série d'accidents du même genre. Il attribue du reste l'innocuité de l'orthoforme à sa faible solubilité. Dès que ce produit devient soluble, les phénomènes toxiques apparaissent. Se rangeant à l'opinion du Prof. Hugounenq, M. Maillant pense que, dans les cas de brûlure par exemple, ce seraient les sérosités alcalines des plaies qui, favorisant la dissolution, causeraient les accidents.

Schrœppe (1) signale, lui aussi, deux accidents provoqués par le para-amido-méta-oxybenzoate de méthyle et il cherche à les expliquer par une intolérance particulière au malade.

Brock (2) signale, lui aussi, toute une série d'accidents dus à l'orthoforme, qu'il ait été employé sous forme de solution concentrée, sous forme de pommade, au 1/40 et même simplement en poudre.

Besnier (3) dit que l'addition d'orthoforme aux injections sous-cutanées est loin de rendre ces injections indolores comme on a bien voulu le dire.

Kindler (4) prétend que l'orthoforme pris à l'intérieur, sous forme de poudre en suspension dans l'eau,

---

(1) SCHRÖPPE. *Saint-Petersburger med. Wochen.*, 1<sup>er</sup> avril 1899.

(2) BROCK. *Presse médicale*, 15 avril 1899.

(3) BESNIER. *Bulletin médical*, 10 avril 1899.

(4) KINDLER. *Fortschritte der Medicin*, 1899, n° 7.

amène au bout dix minutes l'apaisement de la douleur dans les cas de cancer et d'ulcus.

**Epstein** (1) ayant employé l'orthoforme pour diminuer la douleur causée par les injections antisyphilitiques du salicylate de mercure, a eu des résultats douteux ayant tantôt une diminution de la douleur, tantôt aucun effet, tantôt au contraire des accidents.

**Pouchet** (2) prétend que si des accidents ont été obtenus avec certains orthoformes, d'autres sont, au contraire, complètement inoffensifs.

A propos de l'emploi de l'orthoforme dans les crevasses du sein, l'auteur dit que si l'on a des améliorations chez la mère, on voit au contraire le nourrisson dépérir.

Enfin il signale des accidents causés par l'emploi de l'orthoforme concurremment avec le nitrate d'argent en injections vésicales. L'orthoforme étant un réducteur puissant, décompose le sel d'argent. De l'acide nitrique est mis en liberté et peut produire des accidents graves.

**Nodet et Duchamp** (3) signalent un cas d'accident du même genre dans le traitement des crevasses du sein par l'orthoforme, puis par le nitrate d'argent, l'orthoforme n'ayant pas donné de bons résultats.

**Wunderlich** (4) signale une série d'accidents analogues à ceux relatés par M. Maillant. Il croit que ces

---

(1) EPSTEIN. *Dermatolog. Centralblatt*, 1899.

(2) POUCHET. *Leçons de pharmacodynamie et de matière médicale*.

(3) NODET ET DUCHAMP. *Loire médicale*, 15 mai 1899.

(4) WUNDERLICH. *Münch. Medizin Wochen.*, 1899.

accidents doivent s'expliquer par l'action de l'orthoforme sur les nerfs des vaisseaux. Sous cette influence ceux-ci perdent complètement leur action régulatrice et causent ainsi directement l'érythème, l'eczéma et la gangrène.

Pour **Manquat** (1) l'orthoforme est un produit qui, bien que peu toxique par lui-même, est susceptible de provoquer des accidents sérieux dont l'interprétation doit être recherchée dans sa grande altérabilité. L'emploi de ce produit à l'intérieur doit être réservé jusqu'à ce qu'il soit plus connu. A l'extérieur, on ne devra pas le maintenir en contact avec la peau pendant une série de jours consécutifs et on doit éviter en particulier de l'enfermer sous des pansements rares.

L'année 1900 semble toutefois être plus favorable à l'orthoforme. **Villa** (2) signale une série de cas de réussite par le traitement à l'orthoforme. Pour lui cette substance qui ne doit sa faible toxicité qu'à son peu de solubilité dans l'eau, devient toxique toutes les fois qu'elle est en présence d'un liquide organique tel que que la salive ou le sérum sanguin dans lesquels elle est très facilement soluble.

**Luxemburger** (3) reprenant les études bactériologiques faites par Lichlwitz et Sabrazès, et comparant les résultats obtenus avec les deux orthoformes, en conclut que ces deux corps ont des propriétés antiseptiques à peu près égales et du reste à peu près nulles.

---

(1) MANQUAT. *Bulletin médical*, n<sup>os</sup> 86 et 87.

(2) VILLA. Thèse de Lyon, janvier 1900.

(3) LUXEMBERGER. *Münch. medicin. Wochen.*, n<sup>os</sup> 2 et 3.

Si la virulence du microbe semble atténuée, il n'est pourtant pas tué et, par des ensemencements successifs, on peut lui rendre toute son activité. Etant donné les propriétés analgésiques incomparables de l'orthoforme, l'auteur dit que l'on doit suppléer à l'absence de ses propriétés antiseptiques, par l'addition de corps possédant ces qualités. Il cite alors les résultats de mélanges d'orthoforme avec du bichlorure de mercure, du calomel, du sous-nitrate de bismuth, de l'acide borique, du nitrate d'argent, du phénol, de l'iodoforme, etc.

Qu'il nous soit permis, pour terminer cette revue, de citer l'opinion de **Garel** sur les résultats que lui a donnés l'orthoforme. Interrogé par nous, M. Garel, à qui ses nombreuses observations sur l'emploi de l'orthoforme en laryngologie ont permis d'en bien étudier les effets, m'a dit n'avoir jamais eu d'accidents. Toutefois les effets de l'orthoforme sont très variables. La durée de l'action analgésique dans les dysphagies tuberculeuses varie surtout beaucoup. De plus M. Garel trouve que dans ces derniers temps les résultats sont moins bons, la durée de l'analgésie bien plus courte. Enfin, il croit à la grande altérabilité de l'orthoforme et explique ainsi la variabilité de son action.

Des nombreux travaux que nous venons de citer, il semble donc résulter que toutes les fois que l'orthoforme n'entre pas en solution, ou, du moins, se dissout très lentement, son action analgésique est nette et durable; s'il se dissout rapidement, les phénomènes toxiques apparaissent. Nous pouvons en conclure que l'orthoforme pris à une certaine dose est toxique. Toutefois, il

est bon de remarquer que dans tous les cas d'accidents signalés, l'orthoforme aurait été dissous par un liquide alcalin, tel que le sérum sanguin, le pus, la salive. Or, étant donné la grande altérabilité de tous les phénols en solution alcaline, on peut admettre que l'orthoforme n'a pas échappé à cette loi dans les accideents décrits et que ce n'est peut-être pas l'orthoforme lui-même qui a causé les phénomènes toxiques, mais bien les produits provenant de son altération.

Enfin, l'existence de deux orthoformes est une nouvelle source de doutes. Est-ce l'ancien plutôt que le nouveau qui doit être incriminé ou inversement? Malgré les recherches que nous avons faites, il ne nous a pas été possible d'arriver à une certitude sur ce point. Toutefois la bien plus grande altérabilité de l'orthoforme nouveau nous permet de l'accuser d'une toxicité plus grande.

Il semble donc que si l'on arrivait à diminuer l'altérabilité du para-amido-méta-oxybenzoate de méthyle, sa toxicité diminuerait par ce fait même. Du reste l'étude que nous allons faire de ce corps au point de vue chimique nous amènera aux mêmes conclusions et viendra confirmer les résultats auxquels nous a amené l'étude thérapeutique.

---

## II

### ÉTUDE CHIMIQUE DU PARA-AMIDO-MÉTA- OXYBENZOATE DE METHYLE

Les sels de cocaïne employés comme anesthésiques locaux présentent un double inconvénient : tout d'abord, leur toxicité ne permet de les utiliser qu'en quantité tout à fait restreinte ; de plus, leur grande solubilité fait qu'ils sont résorbés très rapidement, de sorte que leur action est annihilée au bout d'un quart d'heure, une heure au plus.

C'est pour ce double motif qu'Einhorn et Heinz cherchèrent à obtenir un nouveau corps qui, tout en possédant les propriétés de la cocaïne, présenté sur elle l'avantage d'être dénué de toxicité et d'être absorbé lentement pour que son action ait une plus longue durée.

Les auteurs eurent l'idée de rechercher si les propriétés anesthésiques de la cocaïne ne tiendraient pas à l'un des groupements qu'elle renferme.

Déjà **Filehne** (1) avait démontré que l'action anesthésique de beaucoup d'alcaloïdes benzoylés, même parmi ceux qui n'ont aucun rapport avec la cocaïne, (morphine, quinine, conchonine) dépendait de la présence du groupe benzoyle.

---

(1) FILEHNE : *The pharmaceut. Journ. & Transact.* vol. III. 1886.

D'autre part **Ehrlich** (1), **Liebreich** (2), **Pouls-son** (3) reconnurent que parmi les dérivés de la cocaïne la plupart avait perdu toute propriété anesthésique, mais que certains termes de la série tels, que l'éther méthyl-ique de la phénylacétyl-ecgonine avaient conservé cette propriété. **Ehrlich** (4) déduisit de ces constatations que la propriété en question ne se retrouve que chez les dérivés de la cocaïne dans lesquels l'éther d'ecgonine est uni à des radicaux acides nettement déterminés qu'il a désignés sous le nom d'anesthesiophores. Cet auteur attribue en conséquence à la présence du groupe  $C\ OO-CH^3$  un certain rôle.

Mais, on pouvait, en outre, se demander si le pouvoir anesthésique de la cocaïne réside dans l'anneau double caractéristique que présente ce corps, ou, si cette propriété dérive de l'anneau formé par l'éther méthyl-ique de l'acide benzoyl-oxy-pipéridine carbonique méthylé sur l'azote.

**Einhorn et Heinz**, adoptant l'hypothèse que l'action de la cocaïne pouvait tenir à une propriété inhérente à l'anneau hydroaromatique contenu dans l'alcoïde, c'est-à-dire à l'éther méthyl-ique hydrogéné de l'acide benzoyloxybenzoïque, s'efforcèrent d'obtenir des dérivés oxyéthers hydroaromatiques pouvant former des sels.

Comme on sait que les substances aromatiques pré-

---

(1) **EHRlich** : *Deutsche medicinische Wochenschrift* 1899 n° 32.

(2) **LIEBREICH** : *Therapeutische Monatshefte*.

(3) **POULSSON** : *Archiv für experiment. Pathologie und Pharmac.*, 1891, p. 301.

(4) **EHRlich** und **EinHORN**. *Comptes rendus de la Deutsch. Chem. Gesellschaft*.

sentent parfois aussi des propriétés anesthésiques, il était rationnel de chercher aussi si quelques éthers benzoylés de l'acide oxyamidobenzoïque procuraient une anesthésie locale. Les chlorhydrates de ces éthers provoquèrent en effet chez le lapin une diminution marquée de la sensibilité.

Ensuite Einhorn et Heinz recherchèrent si les substances mères de ces combinaisons benzoylées (les éthers de l'acide amido-oxybenzoïque) se comportaient physiologiquement comme l'éther d'ecgonine qui ne présente plus aucune action anesthésique. Ils reconnurent que tel n'est pas le cas et que les éthers des oxyacides amidés de la série aromatique anesthésient plus énergiquement que leurs dérivés benzoylés.

À la suite de cette observation, Einhorn et Heinz soumirent tout ce groupe de corps à une étude chimique et physiologique détaillée qui leur permit de constater que la caractéristique de tous les éthers oxyacides amidés de la série aromatique consistait dans la propriété, à des degrés différents toutefois, de provoquer l'anesthésie locale.

Les oxyamido-éthers, dont les auteurs donnent le tableau, ont été obtenus, soit en faisant les dérivés nitrés et les réduisant ensuite avec l'étain et l'acide chlorhydrique, soit en éthérifiant les oxyacides correspondants.

Ce sont :

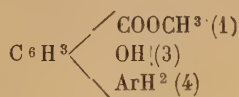
|                                                                                                                                    |                                         |                         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------|
| Ether méthylrique de l'acide                                                                                                       | p. amido-salicylique.....               | Aiguilles PF 96°        |
| — éthylrique                                                                                                                       | —                                       | — 145°                  |
| — méthylrique                                                                                                                      | — benzoyle-salicylique.....             | Feuillets — 180°        |
| —                                                                                                                                  | — salicylique.....                      | Aiguilles — 89-90°      |
| — éthylrique                                                                                                                       | — o. —                                  | — 47°                   |
| — méthylrique                                                                                                                      | — m. oxybenzoïque.....                  | — 120°                  |
| — éthylrique                                                                                                                       | — p. —                                  | — 98°                   |
| — méthylrique                                                                                                                      | — o. —                                  | Feuillets — 153°        |
| —                                                                                                                                  | — m. —                                  | Aiguilles — 142°        |
| — éthylrique                                                                                                                       | — p. —                                  | — 100-101°              |
| — méthylrique                                                                                                                      | — m. benzoyle-amido-p-oxybenzoïque..... | Feuillets — 241°        |
| —                                                                                                                                  | — m. amido-p-benzoyle-oxybenzoïque..... | Aiguilles — 157-158°    |
| Chlorhydrate de l'éther méthylrique de l'acide                                                                                     | m. amido-anisique.....                  | Aiguilles — 213°        |
| Ether méthylrique de l'acide amido-o-crésotique.....                                                                               | —                                       | — 115°                  |
| — éthylrique                                                                                                                       | — o. —                                  | — 142°                  |
| — méthylrique                                                                                                                      | — m. —                                  | — 94-95°                |
| —                                                                                                                                  | — p. —                                  | — 84-85°                |
| Chlorhydrate de l'éther méthylrique de l'acide amido-m. oxy-p. toluïque (de l'acide oxytoluïque $C_6H_3(4), OH(2), COOH(4)$ )..... | —                                       | Aiguilles PF 215°       |
| Ether méthylrique I de l'acide amido m. oxy-o-toluïque. { de l'acide m. oxy-o-toluïque $COOH(1), CH_3(2)$ , OH $(3)$ .....         | —                                       | PF 145-146°             |
| — éthylrique I — m. — o. —                                                                                                         | —                                       | —                       |
| — II — m. — o. —                                                                                                                   | —                                       | —                       |
| Ether éthylrique I de l'acide amido m. oxy-o. toluïque. { de l'acide m. oxy-o. toluïque $COOH(4), CH(2), OH(5)$ .....              | —                                       | PF 187°                 |
| — II — m. — o. —                                                                                                                   | —                                       | —                       |
| Chlorhydrate de l'éther éthylrique de l'acide amido protocatéchtique.....                                                          | —                                       | Aiguilles 220-221°      |
| Ether méthylrique de l'acide amido-gaiacolcarbonique.....                                                                          | —                                       | — 129-130°              |
| — I — vanillique.....                                                                                                              | —                                       | — 130°                  |
| — II —                                                                                                                             | —                                       | — 102-103°              |
| — éthylrique                                                                                                                       | m-dioxybenzoïque.....                   | Prismes jaunes 182-183° |
| — méthylrique                                                                                                                      | m. —                                    | —                       |
| —                                                                                                                                  | monométhyle-m-dioxybenzoïque.           | Mamelons jaunes 157°    |
| Chlorhydrate de l'éther méthylrique de l'acide amido-diméthyle-m-dioxybenzoïque.                                                   | —                                       | —                       |
| Ether méthylrique de l'acide amido-naphtolcarbonique.....                                                                          | —                                       | Prismes jaunâtres 106°  |
| — éthylrique                                                                                                                       | o-oxyquinoléinecarbonique.....          | Cristaux compacts 87°   |
| — méthylrique                                                                                                                      | p-benzoyle-oxy-m-nitrobenzoïque.....    | Aiguilles 95°           |
| —                                                                                                                                  | phényle-amidoacétique.....              | — 32°                   |
| — éthylrique                                                                                                                       | p-quinoléinecarbonique.                 | —                       |

Tous ces corps présentent une action anesthésique plus ou moins marquée, mais beaucoup sont irritants. L'éther méthylrique de l'acide méta-amido-para-oxybenzoïque et l'éther méthylrique de l'acide para-amido-

méta-oxybenzoïque, ne sont absolument pas irritants et leur action anesthésiante est parfaite. La seule différence entre ces deux corps consiste dans le fait que le para-amido-méta-oxybenzoate de méthyle agit plus rapidement, et que l'anesthésie provoquée dure plus longtemps qu'avec le méta-amido-para-oxybenzoate de méthyle.

Einhorn et Heinz ont donné au para-amido-méta-oxybenzoate de méthyle le nom d'**orthoforme**.

Le para-amido-méta-oxybenzoate de méthyle



se présente sous l'aspect d'une poudre cristalline blanche légèrement jaunâtre, légère, assez volumineuse, sans odeur, ni saveur. Il n'est que peu et lentement soluble dans l'eau.

Le para-amido-méta-oxybenzoate de méthyle donne avec l'acide chlorhydrique une combinaison qui cristallise bien l'éther méthylechlorhydrique de l'acide para-amido-méta-oxybenzoïque ou chlorhydrate d'orthoforme très facilement soluble dans l'eau et présentant une réaction acide. Ce corps jouit des mêmes propriétés anesthésiques que son éther, mais sa réaction acide empêche d'utiliser dans tous les cas sa solution aqueuse.

Un an après la publication de ce travail, c'est-à-dire à la fin de 1898, il fut lancé dans le commerce, sous le nom d'orthoforme nouveau, un méta-amido-para-oxybenzoate de méthyle dont les propriétés chimiques et

thérapeutiques étaient les mêmes, au dire des auteurs, que celles du para-amido-méta-oxybenzoate de méthyle désigné sous le nom d'orthoforme ancien.

Villa reprenant l'étude du para-amido-méta-oxybenzoate de méthyle, nous indique un certain nombre de ses propriétés.

Ce corps est très peu soluble dans l'eau froide (1 p. 100). Il est bien plus soluble dans l'eau bouillante, mais se précipite par le refroidissement. A la longue les solutions aqueuses laissent déposer un précipité rouge brique qui semble dû à une oxydation; le para-amido-méta-oxybenzoate de méthyle possède en effet comme tous les phénols, la propriété d'absorber l'oxygène et de brunir à l'air en présence d'un alcali.

Il est du reste facilement soluble dans les alcalis, mais la solution se décompose très rapidement en prenant une coloration jaune foncée, puis noire.

L'orthoforme est insoluble dans le chloroforme, la benzine, le sulfure de carbone et l'essence de térébenthine.

Il est très légèrement soluble dans l'éther, très soluble dans l'alcool; mais pour avoir une solution alcoolique stable, il ne faut pas dépasser la dose de 1 gr. d'orthoforme pour 5 c. m.<sup>3</sup> d'alcool à 95°.

Mosse signale un certain nombre de réactions qui sont particulières aux amido-phénols et que l'on retrouve avec l'orthoforme. Ces réactions peuvent se diviser en deux groupes: les premières basées sur l'attitude de ce corps vis-à-vis des oxydants, les secondes sur sa transformation en composés azoïques et diazoïques.

Dans le premier groupe :

1° Avec le chlorure de chaux en solution chlorhydrique très étendue, le para-amido-méta-oxybenzoate de méthyle donne une coloration violette; en solution concentrée, on a un précipité d'abord violet, puis jaune brun et enfin brun.

2° L'acide chromique, oxydant énergique, donne une couleur rouge noire.

3° Avec le bioxyde de manganèse et l'acide sulfurique on a une coloration rouge.

4° Le perchlorure de fer donne une coloration d'abord violette, puis rouge brune.

Dans le deuxième groupe :

A une solution aqueuse de para-amido-méta-oxybenzoate de méthyle on ajoute deux gouttes d'acide chlorhydrique et autant de gouttes d'une solution de nitrite de soude à 1/100. Si l'on ajoute alors à ce liquide une solution aqueuse alcaline de naphthol et que l'on rende le liquide alcalin, on a une coloration rouge intense qui, après l'addition d'acide chlorhydrique, passe au violet.

Mosse indique que ces réactions permettent de reconnaître facilement l'orthoforme dans l'urine. Il donne la technique suivante :

Évaporer l'urine jusqu'à consistance sirupeuse, dissoudre dans l'alcool le résidu sirupeux; évaporer à nouveau la solution alcoolique, dissoudre le résidu dans l'eau et décolorer le liquide par le noir animal. C'est sur ce liquide que doivent être faites les réactions.

Grâce à ce procédé, Mosse dit que lorsque l'on donne

à un malade 1 gramme d'orthoforme, on peut le retrouver dans l'urine au bout d'un temps variant entre un quart d'heure et une demi-heure. A la dose de 0 gr. 30, on a pu le retrouver au bout d'une heure.

A la suite de l'apparition du méta-amido-para-oxybenzoate de méthyle, **Denigès** (1) vint compléter l'étude de ces corps en signalant quelques points qui permettent de les différencier.

1° La première différenciation est basée sur le point de fusion. Le para-amidométa-oxyben-zoate de méthyle fond à 120°, le méta-amido-para-oxybenzoate de méthyle à 142°.

2° Une bonne réaction nous est fournie par l'hypobromite de soude. On met dans un tube un centigramme de substance, un centimètre cube d'eau et 4 à 5 gouttes de lessive des savonniers. On ajoute goutte à goutte de l'hypobromite de soude. Dès les premières gouttes, on obtient avec les deux dérivés amides une coloration rouge. A mesure que l'on continue l'addition du réactif, la teinte passe par un maximum, puis va en s'atténuant avec le dérivé para-amidé. Avec le dérivé méta-amidé, la coloration s'accompagne bientôt d'un précipité rouge sang tout à fait caractéristique et formé par un dérivé bromé.

Si l'on continue les affusions d'hypobromite de façon à en verser en tout deux centimètres cubes environ, avec le dérivé para-amidé, la couleur primitive se dégrade vers le jaune et avec le dérivé méta-amidé le précipité persiste.

---

(1) DENIGÈS, *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1898.

Si l'on porte le mélange à l'ébullition commençante et si l'on verse ensuite de l'ammoniaque goutte à goutte jusqu'à cessation d'effervescence pour détruire l'excès d'hypobromite, dans le cas du dérivé paramidé la liqueur devient sensiblement incolore, tandis que, avec son isomère le liquide inférieur seul se décolore d'abord, le précipité monte à la surface et se dissout bientôt à chaud en présence d'un excès d'ammoniaque avec une couleur orangée.

3° Une autre réaction nous est fournie par le sulfate mercurique. On porte à l'ébullition dans un tube 1 cm<sup>3</sup> de sulfate mercurique (HgO : 5 gr. ; SO<sup>4</sup> 4H<sup>2</sup> : 20 cm<sup>3</sup> : eau : 100 cm<sup>3</sup>) et dans le liquide bouillant encore, on projette 1 cm<sup>3</sup> environ d'orthoforme, puis on agite en secouant le tube.

Avec le produit paramidé, on observe une couleur violacée très fugace, changeant rapidement de teinte pour devenir bientôt rouge brune. Dans le cas du dérivé métamidé, il se forme lentement une coloration d'abord jaune, puis orangée.

4° Réaction à la soude : On met dans un flacon de 60 à 90 grammes : 1 à 2 centigrammes de substance à essayer X à XV gouttes de lessive des savonniers, 50 cm<sup>3</sup> d'eau, puis on bouche et on agite quelques instants. Au bout d'un moment, on obtient avec le dérivé para-amidé une teinte jaune verdâtre, avec le dérivé méta-amidé une coloration rosée ou rougeâtre.

Dans ces derniers temps **Luxemburger** ayant essayé d'employer l'orthoforme concurremment avec un cer-

tain nombre d'antiseptiques, nous signale les réactions que ces corps donnent entre eux.

Pour représenter une plaie en suppuration sur laquelle ces corps auraient été placés, il fait ses expériences en présence d'une solution alcaline de chlorure de sodium à 1 0/0.

Il a obtenu les résultats suivants :

Dans les mélanges avec l'iodoforme, l'aristol, le dermatol, il ne se produit pas de modifications apparentes. Toutefois la couleur devient légèrement plus foncée.

Avec le sous-nitrate de bismuth, il a obtenu une teinte brun chocolat.

Le calomel, l'acide salicylique, mélangés avec l'orthoforme dans les mêmes conditions, ne présentent pas de modification bien apparente. L'action analgésique de l'orthoforme est du reste bien conservée, ce qui est important au point de vue pharmaceutique.

Luxemburger recherche ensuite l'action du para-amido-méta-oxybenzoate de méthyle sur les solutions antiseptiques connues.

Le bichlorure de mercure, additionné à une solution du dérivé para-amidé, la trouble, et il se dépose un produit jaune, probablement un sel double d'orthoforme et de chlorure mercurique. Si, d'autre part, on projette de la poudre d'orthoforme dans une solution forte de sublimé, elle disparaît rapidement en colorant la solution en jaune.

Le phénol, le lysol, le crésol n'ont pas d'action sur le para-amido-méta-oxybenzoate de méthyle.

L'eau blanche, l'acide borique n'ont pas d'action non plus sur l'orthoforme.

Parmi tous les corps déjà cités, qui tous dissolvent un peu d'orthoforme, l'acide borique est toutefois le corps qui en dissout le plus.

Avec la solution de chlorure de zinc, il se forme un sel double.

Le permanganate de potasse est aussitôt réduit ; au bout de quelques minutes, il se forme un précipité volumineux de sous-hydrate de manganèse qui donne à la solution une teinte rouge jaunâtre.

Avec le nitrate d'argent, il se produit un précipité gris noirâtre avec précipitation d'argent métallique par réduction.

Telles sont les principales études faites sur l'orthoforme au point de vue chimique. Nous arrivons donc encore ici aux mêmes résultats que dans l'étude thérapeutique.

1° Le para-amido-méta-oxybenzoate de méthyle est très peu soluble dans l'eau, mais soluble dans les solutions alcalines, où il s'altère très rapidement.

2° Ce produit est très avide d'oxygène et, comme conséquence, possède des propriétés réductrices très intenses.

3° Pris à une certaine dose, le dérivé para-amidé ou méta-amidé possède des propriétés toxiques, soit par lui-même, soit par suite de son altération.

---

### III

#### LE PARA-AMIDO-MÉTA-OXYBENZOATE DE MÉTHYLE

Les produits que nous avons préparés et les expériences que nous avons faites ont toutes été exécutées avec le para-amido-méta-oxybenzoate de méthyle.

Deux motifs principaux nous ont guidé dans ce choix :

1° Les accidents signalés avec l'orthoforme datent du moment de l'apparition du dérivé méta-amidé.

De plus, plusieurs expérimentateurs signalent spécialement les méfaits de ce dérivé méta-amidé.

2° Ce qui vient confirmer cette opinion, c'est qu'il est presque impossible d'obtenir des produits purs avec ce dernier corps. Tous les dérivés sulfonés que nous avons obtenus du méta-amido-para-oxybenzoate de méthyle sont colorés en brun, non cristallisés. Il n'est pas possible de les purifier, ni par des cristallisations successives, ni par la dissolution dans des solvants différents.

Mais avant d'entreprendre une étude sur les dérivés sulfonés du para-amido-méta-oxybenzoate de méthyle, nous avons tenu d'abord à vérifier si ce corps était pur, et en second lieu s'il présentait bien la formule qui lui était attribuée. La préparation du para-amido-méta-oxybenzoate de méthyle a été indiquée par Einhorn et Heinz qui partent du dérivé azoïque qu'ils réduisent en

dérivé amidé par le zinc et l'acide chlorhydrique, et dont ils font ensuite l'éther ; nous n'aurons pas à revenir sur ce point.

Mais le produit livré commercialement étant une poudre fort mal cristallisée, nous l'avons fait cristalliser de nouveau dans l'eau. Nous avons obtenu au bout de deux ou trois cristallisations de beaux cristaux en petits prismes transparents légèrement teintés en jaune, fondant comme le produit commercial à 120°.

Nous avons fait l'analyse élémentaire de ces cristaux. Les dosages du carbone et de l'hydrogène nous ont donné les résultats suivants :

|                      | Carbone.   | Hydrogène. |
|----------------------|------------|------------|
| Poids théorique..... | 56.886 0/0 | 5.328 0/0  |
| Poids trouvé.....    | 56.682 0/0 | 6.024 0/0  |

Le dosage de l'azote a été fait par le procédé Kjeldahl et nous a donné les résultats suivants :

|             | Poids théorique. | Poids trouvé. |
|-------------|------------------|---------------|
| Azote... .. | 8.383 0/0        | 8.297 0/0     |

Les résultats de ces deux analyses viennent donc nous montrer que le produit obtenu a bien la composition prévue par la théorie.

Ne voulant faire porter cette étude que sur le para-amido-méta-oxybenzoate de méthyle (orthoforme ancien), nous avons cherché une réaction simple qui nous permit de le différencier de son homologue, le méta-amido-para-oxybenzoate de méthyle (orthoforme nouveau), que sa bien plus grande altérabilité semble devoir faire rejeter. La réaction suivante est très simple et bien suffisante dans la pratique.

On prend deux tubes à essais : dans l'un, on met 1 ou 2 centigrammes d'orthoforme ancien et environ 1 centimètre cube d'acide sulfurique concentré ; dans l'autre, on met mêmes quantités d'orthoforme nouveau et d'acide sulfurique. On agite. Au bout de quelques instants on voit se développer dans le premier tube une coloration verte très foncée, tandis que dans le second se développe une couleur rouge lie de vin. Ces deux colorations vont en s'accroissant graduellement et persistent pendant plusieurs jours.

C'est là un moyen chimique très simple pour différencier ces deux corps. Du reste, un simple examen des deux poudres suffit. Tandis que l'orthoforme ancien est toujours jaune tirant sur le vert, l'orthoforme nouveau est complètement blanc.

---

#### IV

### LES DÉRIVÉS SULFONÉS DU PARA-AMIDO-MÉTA-OXYBENZOATE DE METHYLE

#### 1° *Les dérivés sulfonés en général.*

On admet généralement que les dérivés sulfonés sont moins toxiques que les corps qui leur ont donné naissance.

Nous ne ferons que rappeler pour mémoire les expériences de Cazeneuve et Lépine (1).

Ces auteurs ayant fait absorber à un chien du jaune de Martius ou binitronaphtol et à un autre du jaune N. S. qui est le précédent sulfoconjugué obtinrent des effets tout différents. Tandis que dans le premier cas l'animal prend une respiration haletante et expiratrice, a une diarrhée jaune brun très abondante et meurt au bout de quelques jours, dans le second, bien que la dose ingérée soit beaucoup plus forte, l'animal la supporte sans aucun inconvénient et sans altération de sa santé.

Les professeurs Cazeneuve et Lépine répétèrent encore ces expériences avec le jaune solide ou amido-azo-ortho-toluol sulfoconjugué, le rouge soluble ou sulfoconjugué sodique de la rocelline, etc.

Ces expériences montrent donc bien l'innocuité des

---

(1) CAZENEUVE et LÉPINE. Compte rendu des séances de l'Académie des Sciences, 26 octobre, 16 novembre, 7 décembre 1885.

dérivés sulfoconjugués. De plus, il existe de nos jours une série de dérivés sulfonés tels que la saccharine pour n'en citer qu'un, dont l'innocuité est absolument reconnue.

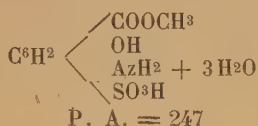
A côté de leur absence de toxicité les dérivés sulfoniques ont encore l'avantage d'être solubles dans l'eau. Ils sont d'une très grande stabilité, résistent aux agents d'oxydation et d'hydratation et en particulier à l'ébullition avec les alcalis en solution aqueuse.

Les différentes propriétés que nous venons d'énumérer suffisent donc pour prouver à *a priori* l'avantage que l'on doit obtenir en remplaçant le para-amido-métoxybenzoate de méthyle par son dérivé sulfoconjugué.

2° *Les dérivés sulfonés du para-amido-métoxybenzoate de méthyle.*

Pour préparer ces dérivés, nous avons employé le procédé qui consiste à dissoudre le corps que l'on veut sulfoconjuguer dans l'acide sulfurique fumant, puis étendre le liquide dans de l'eau distillée et traiter par le carbonate de baryum. Après une filtration qui a pour but de séparer le sulfonate de baryum soluble du sulfate de baryte insoluble, nous avons évaporé le liquide dans le vide. Ayant le sel de baryte nous avons préparé l'acide et les autres sels par des doubles décompositions. Nous allons du reste faire une étude détaillée de ces corps.

ACIDE SULFONIQUE DU PARA-AMIDO-MÉTA-OXYBENZOATE  
DE MÉTHYLE.



Cet acide est préparé en partant du sel de baryum.

Dans ce dernier corps, on a fait le dosage du baryum. On précipite cette baryte par une quantité exactement calculée d'une solution titrée d'acide sulfurique. On filtre pour séparer le sulfate de baryte formé et on fait cristalliser dans le vide. On reprend deux ou trois fois de suite par l'alcool à 90° et on fait cristalliser de nouveau dans les mêmes conditions.

Le corps ainsi obtenu est blanc, un peu onctueux au toucher, très léger, cristallisant en fines aiguilles très solubles dans l'eau, soluble dans l'alcool froid, bien plus soluble dans l'alcool chaud. Il fond à 208-209° en se décomposant.

Nous avons fait le dosage des principaux éléments. Le dosage de l'eau de cristallisation a été fait après avoir maintenu le corps à 105° pendant vingt-quatre heures. Au bout de ce temps, le corps, qui a du reste pris une légère teinte grisâtre, a subi une perte de poids qui, rapportée au poids atomique 247, nous fait dire qu'il contenait trois molécules d'eau.

Le dosage du soufre fait à l'état de sulfate de baryte après destruction de la matière organique par le nitrate de potasse et la potasse nous a donné :

12,948 0/0. Quantité théorique 12,955 0/0.

Le dosage de l'azote fait par le procédé de Kjeldahl nous a donné :

5,632 0/0, quantité théorique 5,668 0/0.

Ces deux dosages sont faits après déduction de l'eau de cristallisation et nous donnent des chiffres sensiblement égaux à ceux prévus par la théorie.

L'action de l'acide sulfurique employé pour la sulfonation ayant pu détruire le groupement éther méthylrique, nous avons tenu à démontrer de plus que ce groupement était bien conservé.

Pour cela nous avons traité la substance en dissolution par un excès de soude, de façon à transformer l'éther en alcool et nous avons distillé pour recueillir l'alcool méthylrique.

Dans le produit de la distillation nous avons caractérisé ce produit par les deux procédés suivants :

1° Chauffé en présence du noir de platine, il dégage fortement l'odeur de formaldéhyde.

2° Si l'on oxyde par le mélange chromique et si l'on distille ensuite, on retrouve dans le distillatum de l'acide formique dont il nous a été facile d'obtenir les réactions.

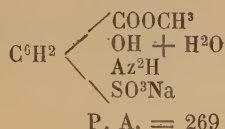
Avec l'azotate d'argent, précipité blanc soluble dans l'acide azotique et dans l'ammoniaque, se réduisant à chaud avec dépôt d'argent métallique.

Avec le bichlorure de mercure, à 70°, précipité blanc de calomel.

Avec le perchlorure de fer en solution neutre, précipité rouge-brun, insoluble dans l'eau.

Avec l'acétate de plomb, précipité blanc insoluble, dans l'ammoniaque, soluble dans l'acide acétique.

SULFONATE DE SODIUM DU PARA-AMIDO-MÉTA-OXBENZOATE  
DE MÉTHYLE.



Le sulfonate de soude s'obtient en partant du sel de baryum. Pour cela, après avoir fait le dosage de la baryte, on précipite cette base par une quantité exactement calculée d'une solution titrée de carbonate de soude. On filtre pour séparer le précipité de carbonate de baryte formé. On évapore le liquide à chaud et on laisse cristalliser par refroidissement. On redissout dans l'eau, on décolore par le noir animal et on fait recristalliser.

Au bout de deux ou trois cristallisations on obtient un corps blanc brillant, très bien cristallisé en petits prismes, soluble dans trente parties d'eau froide, excessivement soluble dans l'eau bouillante dont il se précipite, par le refroidissement, soluble dans l'alcool. Sa solution dans l'eau est incolore, neutre au tournesol.

Le dosage de l'eau de cristallisation fait par évaporation à l'étuve à 105° pendant vingt-quatre heures, nous a permis de dire que ce corps contenait une molécule de H<sup>2</sup>O.

Le dosage de la soude a été fait à l'état de sulfate de soude après traitement par l'acide sulfurique et calcination pour transformer en sulfate acide de sodium. Ce sel a été amené à l'état neutre par addition de carbo-

nate d'ammoniaque, suivie d'une nouvelle calcination.

Le dosage des principaux éléments de ce corps nous a amené aux résultats suivants :

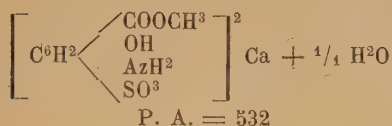
|                         | Soufre | Azote | Na    |
|-------------------------|--------|-------|-------|
| Quantité trouvée.....   | 11.839 | 5.095 | 8.320 |
| Quantité théorique..... | 11.895 | 5.204 | 8.550 |

Nous avons refait avec ce corps les réactions qui, d'après Mosse, permettent de reconnaître l'orthoforme. Nous rapportons ici les résultats de ces expériences faites avec le dérivé para-amidé, le dérivé méta-amidé et le sulfoconjugué sodique du para-amido-méta-oxybenzoate de méthyle (1).

|                                                               |                                                                       |                        |                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| Réaction avec le chlorure de chaux.                           | Dérivé para-amidé.                                                    | Solution étendue.      | Coloration violette franche avec des traces de chlorure.                        |
|                                                               |                                                                       | Solut. concentrée      | Coloration violette très foncée virant rapidement au brun avec léger précipité. |
|                                                               | Dérivé méta-amidé.                                                    | Solution étendue.      | Coloration violette très fugace virant aussitôt au brun.                        |
|                                                               |                                                                       | Solut. concentrée      | Coloration brune immédiate avec précipité brun.                                 |
|                                                               | Sulfonate de soude : Mêmes réactions qu'avec l'orthoforme ancien.     |                        |                                                                                 |
| Réaction avec l'acide chromique.                              | Dérivé para-amidé : précipité noir verdâtre.                          |                        |                                                                                 |
|                                                               | Dérivé méta-amidé : précipité noir verdâtre.                          |                        |                                                                                 |
|                                                               | Sel de soude : Rien.                                                  |                        |                                                                                 |
| Réactions avec le bioxyde de manganèse et l'acide sulfurique. | Dérivé para-amidé.                                                    | Bioxyde de Manganèse : | Coloration vert pré.                                                            |
|                                                               |                                                                       | $Mn O^2 + SO^4 H^2$ :  | Coloration rouge carmin.                                                        |
|                                                               | Dérivé méta-amidé.                                                    | $Mn O^2$ :             | Coloration vert sale.                                                           |
|                                                               |                                                                       | $Mn O^2 + SO^4 H^2$ :  | Coloration brune.                                                               |
|                                                               | Sulfonate de soude.                                                   | $Mn O^2$ :             | Rien.                                                                           |
|                                                               |                                                                       | $Mn O^2 + SO^4 H^2$ :  | Coloration violette.                                                            |
| Réaction avec le perchlorure de fer.                          | Dérivé para-amidé : Coloration violette fugace passant au noir.       |                        |                                                                                 |
|                                                               | Dérivé méta-amidé : Coloration violette fugace passant au rouge brun. |                        |                                                                                 |
|                                                               | Sulfonate de Na : Rien.                                               |                        |                                                                                 |
| Réaction avec le ferricyanure et la soude.                    | Dérivé para-amidé : Coloration rouge brun.                            |                        |                                                                                 |
|                                                               | Dérivé méta-amidé : Coloration rouge brun.                            |                        |                                                                                 |
|                                                               | Sulfonate de Na : Légère coloration jaune brune.                      |                        |                                                                                 |
| Réaction par azotation.                                       | Dérivé para-amidé : Coloration rouge brique.                          |                        |                                                                                 |
|                                                               | Dérivé méta-amidé : Coloration rouge brique.                          |                        |                                                                                 |
|                                                               | Sulfonate de Na : Coloration rouge brique.                            |                        |                                                                                 |

(1) Pour le détail de ces réactions voir page .

SULFONATE DE CALCIUM DU PARA-AMIDO-META-OXYBENZOATE  
DE MÉTHYLE.



Pour le préparer, on part de l'acide sulfonique. On le dissout dans l'H<sup>2</sup>O et on neutralise par du carbonate de chaux fraîchement précipité. On filtre pour séparer l'excès de carbonate de chaux et on fait cristalliser dans le vide.

Le produit obtenu est très impur. Pour le purifier, on le dissout dans l'alcool à 90° chaud, on évapore et on laisse cristalliser par refroidissement. On obtient un beau corps blanc très légèrement teinté en jaune, bien cristallisé, peu soluble dans l'H<sup>2</sup>O, peu soluble dans l'alcool à 90° froid, très soluble à chaud.

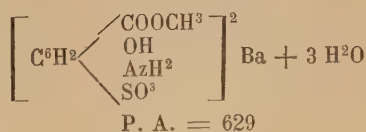
La dessiccation à l'étuve à 105° pendant vingt-quatre heures nous a permis de dire que ce corps contenait une demi-molécule d'H<sup>2</sup>O.

Le dosage des principaux éléments nous a donné les résultats suivants :

|                      | Soufre. | Calcium. | Azote. |
|----------------------|---------|----------|--------|
| Poids trouvé.....    | 44.999  | 5.028    | 7.423  |
| Poids théorique..... | 42.030  | 5.263    | 7.518  |

Le dosage du calcium a été fait par pesée à l'état de sulfate de calcium après calcination en présence d'un grand excès d'acide sulfurique.

SULFONATE DE BARYUM DU PARA-AMIDO-META-OXYBENZOATE  
DE MÉTHYLE



C'est ce sel qui nous a servi à préparer tous les autres. Pour l'obtenir, nous dissolvons dans l'acide sulfurique de Nordhausen du para-amido-méta-oxybenzoate de méthyle jusqu'à refus. Pendant toute l'opération, on refroidit fortement en maintenant le récipient dans un courant d'eau froide. Lorsque le para-amido-méta-oxybenzoate de méthyle ne se dissout plus, on projette par petites fractions le liquide obtenu dans un grand excès d'eau en ayant soin de continuer à refroidir.

On sature alors le liquide obtenu jusqu'à neutralisation par du carbonate de baryte précipité pur. On filtre pour séparer l'excès de carbonate de baryte et on fait évaporer dans le vide. Toutes ces opérations doivent être faites rapidement, car ce corps est très altérable au contact de l'air.

Le corps que l'on obtient est coloré en jaune brun, très impur. Pour le purifier, on le dissout dans l'alcool à 90° à chaud, on évapore et on laisse le produit cristalliser par refroidissement. On recommence deux ou trois fois la même opération.

Le produit ainsi obtenu est un corps blanc très légèrement coloré en jaune, très léger, cristallisant en petites aiguilles, très soluble dans l'eau, presque insoluble dans

l'alcool absolu froid, un peu soluble dans l'alcool absolu chaud, peu soluble dans l'alcool à 90° froid, soluble à chaud, insoluble dans l'éther, la benzine et le chloroforme.

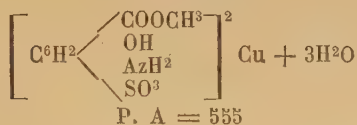
L'analyse de ce corps nous a permis de constater qu'il contenait trois molécules d'eau qui sont chassées par une dessiccation dans l'étuve à 105° pendant vingt-quatre heures.

Les autres dosages nous ont donné les résultats suivants :

|                   | Azote.    | Soufre.    | Baryte.    |
|-------------------|-----------|------------|------------|
| Poids trouvé....  | 4.327 0/0 | 10.092 0/0 | 21.258 0/0 |
| Poids théorique.. | 4.451 0/0 | 10.174 0/0 | 21.780 0/0 |

Le dosage des principaux éléments nous permet donc d'admettre pour ce corps la formule que nous avons prévu théoriquement.

SULFONATE DE CUIVRE DU PARA-AMIDO-META-OXYBENZOATE  
DE MÉTHYLE



Pour préparer ce corps, nous sommes partis du sel de baryte et nous avons précipité le baryum par une solution titrée de sulfate de cuivre. On fait recristalliser cinq ou six fois dans le vide la solution aqueuse.

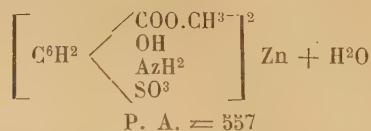
On obtient ainsi un corps vert, mal cristallisé, peu soluble dans l'eau, se dissolvant dans l'alcool à 90°, mais s'altérant très rapidement en solution alcoolique.

Ce corps séché à l'étuve à 105° pendant vingt-quatre heures perd 3 molécules d'H<sub>2</sub>O. Le dosage des différents éléments nous a donné les résultats suivants :

|                      | Azote | Soufre | Cuivre |
|----------------------|-------|--------|--------|
| Poids trouvé.....    | 4.987 | 11.296 | 11.099 |
| Poids théorique..... | 5.045 | 11.531 | 11.351 |

Le dosage du cuivre a été fait de la façon suivante : On a dissous le sulfonate de cuivre du para-amido-méta-oxybenzoate de méthyle dans l'eau et acidulé la solution avec HCl. On a fait ensuite passer un courant d'hydrogène sulfuré dans la solution maintenue à 60° pendant six heures. On a recueilli alors le précipité de sulfure et on l'a dissous dans l'acide azotique. On précipite alors par la potasse à l'état d'hydrate de cuivre que l'on transforme en oxyde par une ébullition prolongée. On recueille sur un filtre, on calcine et l'on pèse. Nous avons cru nécessaire de suivre ce procédé malgré sa longueur pour nous débarrasser du soufre qui serait venu fausser les résultats.

SULFONATE DE ZINC DU PARA-AMIDO-MÉTA-OXYBENZOATE  
DE METHYLE



Pour préparer ce sel, on part de l'acide sulfonique et l'on neutralise par de l'oxyde de zinc, récemment précipité. On fait évaporer dans le vide. On reprend en-

suite par l'alcool absolu, on évapore et on laisse cristalliser par refroidissement.

Nous avons toutefois procédé d'une façon un peu différente et nous avons préparé ce sel comme celui de baryum, en partant directement de l'orthoforme, mais en remplaçant le carbonate de baryte par l'oxyde de zinc. Nous avons obtenu ainsi un mélange de sulfonate de zinc et de sulfate de zinc. Nous avons évaporé dans le vide. Nous basant alors sur l'insolubilité du sulfate de zinc dans l'alcool absolu, nous avons épuisé par ce solvant tiède. Après avoir séparé le sulfate par filtration, nous avons évaporé la solution à une douce température et nous avons laissé cristalliser par refroidissement.

Le corps ainsi obtenu est blanc, cristallisé en fines aiguilles, onctueuses au toucher, très léger, soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool à froid, très soluble à chaud.

Le dosage de l'eau de cristallisation fait par une dessiccation à 105° pendant vingt-quatre heures, nous fait voir que ce corps contient une molécule d'eau. Du reste, à la suite de cette opération, le corps ne varie plus de poids, même par une nouvelle dessiccation à la même température.

Le dosage des principaux éléments nous a donné les résultats suivants ;

|                      | Azote | Soufre | Zinc   |
|----------------------|-------|--------|--------|
| Poids trouvé.....    | 4.792 | 10.931 | 11.489 |
| Poids théorique..... | 5.026 | 11.490 | 11.669 |

Le dosage du zinc a été fait de la façon suivante :

On dissout l'orthoforme sulfonate de zinc dans de l'eau légèrement acidulée par l'acide chlorhydrique; on ajoute alors un excès d'ammoniaque, puis du sulfhydrate d'ammoniaque.

Le sulfure de zinc formé est recueilli sur un filtre et lavé avec de l'eau additionnée de quelques gouttes de sulfhydrate d'ammoniaque.

On redissout dans l'acide chlorhydrique le précipité encore humide en chauffant légèrement. Lorsque la dissolution est complète, on filtre. On précipite par le carbonate de soude. On recueille le précipité sur un filtre, on lave à l'eau chaude et on sèche.

On incinère dans un creuset de porcelaine taré, on ajoute quelques gouttes d'acide azotique, puis on calcine pour transformer le carbonate en oxyde. On pèse après refroidissement.

---

V

PROPRIÉTÉS PHYSIOLOGIQUES DU SULFONATE  
DE SODIUM DU PARA-AMIDO-META-  
OXYBENZOATE DE MÉTHYLE

Parmi les différents sels que nous avons préparés, nous étudierons seulement le sel de soude au point de vue physiologique. Nous avons tenu, en préparant un certain nombre de sels et en dosant leurs principaux éléments, à montrer que le corps que nous avons obtenu est une combinaison définie et très stable. Nous sommes toutefois obligé de reconnaître que ces corps sont très altérables. Nous n'avons pu les obtenir qu'en opérant avec de très grandes précautions, autant que possible à l'abri de l'air et presque toujours à froid. Le sel de sodium est le seul qui ait pu être obtenu à chaud. Du reste, il jouit d'une très grande fixité et est bien moins altérable que les autres. C'est déjà là un premier avantage ; ce n'est du reste pas le seul : composé du sodium, il jouit des avantages de ce corps, c'est-à-dire qu'il n'est pas toxique et que de plus il est très soluble.

Nous avons tenu, du reste, à démontrer cette absence de toxicité par quelques expériences physiologiques.

Nous avons laissé de côté les expériences faites par la voie stomacale, ce moyen donnant des résultats très variables. Mais nous avons refait avec ce sel de soude les expériences faites par Soulier et Guinard avec le

para-amido-meta oxybenzoate de méthyle injecté sous la peau, dans le péritoine et dans une veine.

Pour toutes ces expériences nous nous sommes servi d'une solution à 1/30.

**PREMIÈRE EXPERIENCE :** On injecte sous la peau de la cuisse gauche d'un cobaye pesant 385 gr. 4 cm.<sup>3</sup> de solution, ce qui correspond à 0 gr. 133, soit 0 gr. 347 pur kilog. d'animal.

Le cobaye ne semble pas être indisposé. Le lendemain on lui injecte 6 cm.<sup>3</sup> de solution qui correspondent 0 gr. 20, soit 0 gr. 52 par kilo. L'animal ne présente pas de phénomènes bien remarquables. Toutefois sa sensibilité est bien diminuée. Des piqûres de la peau, l'attouchement de la cornée produisent peu ou pas de phénomènes réflexes. Du reste, au bout d'une demi-heure environ, le cobaye ne semble plus s'apercevoir de l'injection.

Voyant le peu d'effet toxique du produit, nous résolûmes de poursuivre l'expérience et pendant quinze jours nous injectâmes 4 cm.<sup>3</sup> de solution, c'est-à-dire 0 gr. 133 de sulfonate de sodium du para-amido-méta-oxybenzoate de méthyle. L'animal ne parut pas se ressentir de ces injections répétées et continua à manger comme auparavant.

Il augmenta même de poids et pèse 420 gr. au moment où l'on cesse l'expérience.

**DEUXIÈME EXPERIENCE.** — On prend un cobaye pesant 510 gr. et on lui injecte dans le péritoine 15<sup>3</sup> cm. de solution correspondant à 0 gr. 50, soit sensiblement

1 gr. par kilog. On ne constate aucun phénomène toxique. Seule la diminution de la sensibilité réapparaît. Ce cobaye conservé pendant huit jours continue à se bien porter.

Il est à remarquer que dans cette expérience nous avons employé une dose de sel de soude double de celle indiquée par MM. Soulier et Guinard comme toxique pour le para-amido-méta-oxybenzoate de méthyle.

Cette dose très forte, injectée dans une cavité où l'absorption se fait très bien montre donc bien l'innocuité du produit.

TROISIÈME EXPÉRIENCE. — Pour plus de sûreté nous avons eu recours à l'injection intra-veineuse.

L'expérience a été faite sur un petit lapin pesant 1 k. 800 auquel, on a injecté dans une veine de l'oreille au moyen d'une burette de Mohr 30 cm.<sup>3</sup> de solution correspondant à 1 gr. soit 0 gr. 55 par kilog.

La durée de l'injection a été de quatre minutes. L'animal ne présente pas de phénomènes bien particuliers. Toutefois il se produit un abaissement bien net de la température. Si l'on touche l'animal, il produit une impression de froid ce qui semble indiquer un grand abaissement de la température périphérique. De plus la température centrale s'est abaissée à 37° 5, tandis que la normale varie entre 38 et 39°. Enfin la sensibilité est fortement diminuée : on peut pincer la peau de l'animal et même lui enfoncer une petite aiguille sans qu'il manifeste par des réflexes une douleur quelconque.

Toutefois, si l'on essaye alors de faire une incision à

l'oreille, par exemple l'animal, réagit immédiatement.

De plus une sonde fut placée dans la vessie; avant l'expérience, on vida la vessie par un premier sondage. Dix minutes après le commencement de l'injection on recueillit l'urine; puis on la recueillit trois fois encore à demi-heure d'intervalle chaque fois.

On évapora ces différentes urines suivant le procédé indiqué par Mosse et on refit sur les résidus d'évaporation les réactions indiquées par cet auteur.

Sur l'urine recueillie au bout de dix minutes, seules la réaction avec le bioxyde de manganèse et l'acide sulfurique et la réaction avec l'azotite de sodium et le  $\beta$  naphthol donnèrent des résultats très nets, les autres étaient douteuses.

Dans les trois autres portions d'urine, nous eûmes toutes les réactions, plus accentuées toutefois dans l'urine des deux premières demi-heures.

Ces expériences nous permettent donc d'affirmer que la toxicité du sulfonate de soude du para-amido-métoxybenzoate de méthyle, est bien moins grande que celle de l'orthoforme. Même étant donné les doses employées, on peut considérer ce produit comme non toxique.

De plus, comme l'orthoforme, il diminue la sensibilité sans toutefois la faire disparaître complètement.

Enfin il semble amener un notable abaissement de la température.

Ne voulant pas entrer dans les détails d'une étude thérapeutique, nous laissons aux physiologistes et aux médecins le soin de rechercher les emplois de ce corps comme médicament.

## CONCLUSIONS

A la suite de l'étude que nous venons de faire de ces dérivés du para-amido-méta-oxybenzoate de méthyle, nous voyons que nous avons atteint les résultats cherchés.

1° Une brève analyse des travaux thérapeutiques faits sur cette question nous a démontré la toxicité du para-amido-méta-oxybenzoate de méthyle.

2° L'étude chimique de l'orthoforme nous a montré sa grande altérabilité en corrélation peut-être avec sa toxicité.

3° Nous avons obtenu les dérivés sulfonés du para-amido-méta-oxybenzoate de méthyle qui, théoriquement, doivent être moins toxiques que lui.

4° Pour bien démontrer la stabilité du dérivé sodique dont nous voulions nous servir, nous avons préparé d'autres sels de l'acide sulfonique.

L'analyse des éléments de ces différents corps nous a démontré la constance de leur composition chimique.

5° Enfin l'étude physiologique du sulfonate de soude du para-amido-méta-oxybenzoate de méthyle est venue nous prouver que ce corps avait une toxicité moitié moindre que celle du para-amido-méta-oxybenzoate de méthyle et que même, étant donné les doses employées sans accident, il pouvait être considéré comme non toxique. Enfin cette étude nous a encore fait voir que

les propriétés thérapeutiques de l'orthoforme se trouvaient conservées dans son dérivé sulfo-conjugué et que, comme l'orthoforme, le sulfonate de soude du para-amido-méta-oxybenzoate de méthyle est non pas un anesthésique, mais un calmant de la douleur, un analgésique et peut-être même un antipyrétique.

---

Vu : le *Président de la thèse*,  
JUNGFLEISCH.

Vu : le *Directeur de l'Ecole*,  
GUIGNARD.

Vu et permis d'imprimer :

*Le vice-recteur de l'Académie de Paris*,  
GRÉARD.



